

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁL MÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

209 247 B

(21) A bejelentés száma: 642/88
(22) A bejelentés napja: 1987. 12. 15.
(30) Elsőbbségi adatok:
6042/86 1986. 12. 16. DK
3700/87 1987. 07. 16. DK
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/DK 87/00158
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 88/04556

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 31/685

A 61 K 37/26

A 61 K 9/10

A 61 K 47/00

(40) A közzététel napja: 1991. 12. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1994. 04. 28. SZKV 94/04

(72) Feltalálók:

Hansen, Philip Edgar, Koppenhága (DK)
Sørensen, Anders Robert, Herlev (DK)

(73) Szabadalmas:

Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd (DK)

(74) Képvisező:

S.B.G. és K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,
Budapest

(54) Eljárás nazálisan adagolható gyógyszerészeti formált alak előállítására

(57) KIVONAT

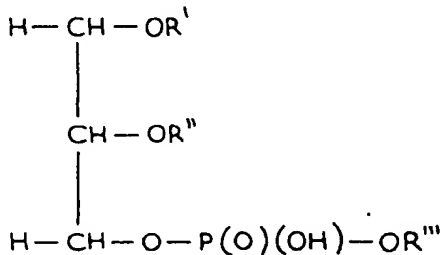
A találmány tárgya eljárás új, intranazálisan adagolható formált alak előállítására, mely egy gyógyszerészeti aktív polipeptidet, és egy abszorpciót segítő rendszert tartalmaz, amely utóbbi legalább egy (I) általános képletű foszfolipidet, ahol az általános képletben

R' és R'' azonos vagy eltérő és lehet hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkil-karbonil-, alkenil-karbonil-, alkadienil-karbonil-, alkatrienil-karbonil- vagy alkatenil-karbonil-csoport, amely csoportok legfeljebb 14 szénatomot tartalmaznak, azzal a felté-

tellel, hogy R' és R'' egy időben nem lehet hidrogénatom, és

R''' hidrofíli csoport, amely 2-(trimetil-ammónio)-etil-, 2-amino-etil- vagy 2,3-dihidroxipropil-csoport lehet,

és adott esetben valamely zsírolajat és más, szokásos gyógyszeradalékot szokásos intranazális készítménnyé alakítanak, ahol az (I) általános képletű foszfolipidet legalább 0,5 v/tf% mennyiségben alkalmaz-
zák.



(I)

Példa száma	Foszfolipid	Növényi olaj	Index
24.	1% didekanoil-foszfátidil-kolin	1% kókuszolaj	25%
25.	1% didekanoil-foszfátidil-kolin	1% kukoricaolaj	23%
26.	1% didekanoil-foszfátidil-kolin	1% olívaolaj	23%
27.	1% didekanoil-foszfátidil-kolin	1% napraforgóolaj	23,5%

28. példa

A találmány szerinti készítménynek az emberi orrnyálkahártya toleranciájára vonatkozó vizsgálatokat a 20. és 21. példa szerinti készítményekkel (a továbbiakban: H és I készítmény) vizsgáltuk. Két külön napon 8–8 egészséges önként jelentkezőnek két szippantás H vagy I készítményt adagoltunk, mindkét orrlyukba egyet-egyét, ahol az adag 20 mg vizsgált készítményt tartalmazott. Az adagolást eldobható pipettával mért, kis mennyiségű sűrített levegővel végeztük. A por adagolása előtt 10 perccel és azt követően 108 perccel orrtükrözést hajtottunk végre. A por adagolása előtti és utáni eredményeket összehasonlítottuk, és a por által okozott irritációt „nincs”, „enyhe”, „mérsékelt” vagy „súlyos” kategóriába soroltuk. Mint az alábbi táblázatból látható, az I készítményben levő didekanoil-foszfátidil-kolin csaknem teljesen kiküszöböli a hasonló, azonban foszfolipidet nem tartalmazó készítmény irritáló tulajdonságait.

Az orrnyálkahártya irritációja	Készítmény	
	H	I
nincs	0	6
enyhe	4	1
mérsékelt	3	1
súlyos	1	0
Összesen	8	8

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás intranazális adagolású formált alak előállítására, mely egy gyógyszerilag aktív polipeptidet, és egy abszorpciót segítő rendszert tartalmaz, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy (I) általános képletű foszfolipidet, ahol az általános képletben

R' és R'' jelentése azonos vagy eltérő és lehet hidrogénatom, alkilcsoport, alkenilcsoport, alkil-karbonil-csoport, alkenil-karbonil-csoport, alkadienil-karbonil-csoport, alkatrienil-karbonil-csoport vagy alkatetraenil-karbonil-csoport, amely csoportok legfeljebb 14 szénatomot tartalmaznak, azzal a feltétellel, hogy R' és R'' mindegyikének jelentése nem lehet hidrogénatom, és

R''' jelentése hidrofil csoport, amely 2-(trimetil-ammonio)-etil-csoport-etil-csoport, 2-amino-etil-csoport vagy 2,3-dihidroxi-propil-csoport lehet, és adott esetben valamely zsírolajat és más, szokásos gyógyszeradalékot szokásos intranazális készítménnyé alakítunk, ahol az (I) általános képletű foszfolipidet legalább 0,5 t/tf% mennyiségben alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1987. 07. 16.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (I) általános képletű foszfolipidet alkalmazunk, ahol R''' jelentése 2-(trimetil-ammonio)-etil-csoport.

(Elsőbbsége: 1986. 12. 16.)

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (I) általános képletű foszfolipidet alkalmazunk, ahol R' és R'' mindegyikének jelentése 4–12 szénatomszámú alkilcsoport vagy alkil-karbonil-csoport, előnyösen alkil-karbonil-csoport.

(Elsőbbsége: 1986. 12. 16.)

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (I) általános képletű foszfolipidet alkalmazunk, ahol R' és R'' jelentése egyaránt nonil-karbonil-csoport.

(Elsőbbsége: 1986. 12. 16.)

5. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (I) általános képletű foszfolipidet alkalmazunk, ahol R' vagy R'' egyikének jelentése hidrogénatom.

(Elsőbbsége: 1986. 12. 16.)

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy zsírolajat is alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1987. 07. 16.)

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy zsírolajként növényi olajat, így szójaolajat, mogyoróolajat, kókuszolajat, kukoricaolajat, olívaolajat vagy napraforgóolajat alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1987. 07. 16.)

8. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű foszfolipidet 0,5–5 t/tf% mennyiségben alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1987. 07. 16.)

9. A 6. vagy 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a zsírolajat 0,01–50 t/tf%, előnyösen 0,1–10 t/tf% mennyiségben alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1987. 07. 16.)

10. Az 1–9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy polipeptidként inzulint, inzulin-származékot, inzulin és legalább egy inzulin-származék keverékét vagy inzulin-származékok keverékét alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1987. 07. 16.)

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az inzulint 5–1000, előnyösen 50–500 nemzetközi egység/ml mennyiségben alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1987. 07. 16.)

12. Az 1–9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy polipeptidként glükagont alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1987. 07. 16.)

13. A 6–12. igénypontok bármelyike szerinti eljárás

rás, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy foszfolipid és zsírolaj elegyét egy folyékony vagy por állapotú, gyógyszerészetileg aktív hatóanyaggal együtt folyékony vagy szilárd hígítóanyagban diszpergálunk, amely hígítóanyag adott esetben puffert, tartósító és ozmózis nyomást fenntartó adalékanyagokat tartalmaz.

(Elsőbbsége: 1987. 07. 16.)

14. Eljárás gyógyászati eszköz előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 6–13. igénypontok bármelyike szerint előállított formált alakot egy önmagában ismert, intranazális adagolásra alkalmas adagolóeszközbe töltünk.

5

(Elsőbbsége: 1987. 07. 16.)